

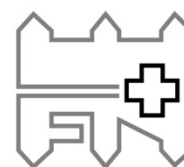
**XXI. konference Společnosti pro návykové nemoci ČLS JEP**  
**54. konference AT sekce Psychiatrické společnosti SNN ČLS JEP**

7. – 11. jún 2015, Seč

# **MOŽNOSTI DETOXIFIKÁCIE PRI ZÁVISLOSTI OD ANXIOLYTÍK / HYPNOTÍK**

**Michal Turček**  
**Viktor Segeda**  
**Lucia Hamráková**

**Psychiatrická klinika LFUK a UNB, Bratislava**



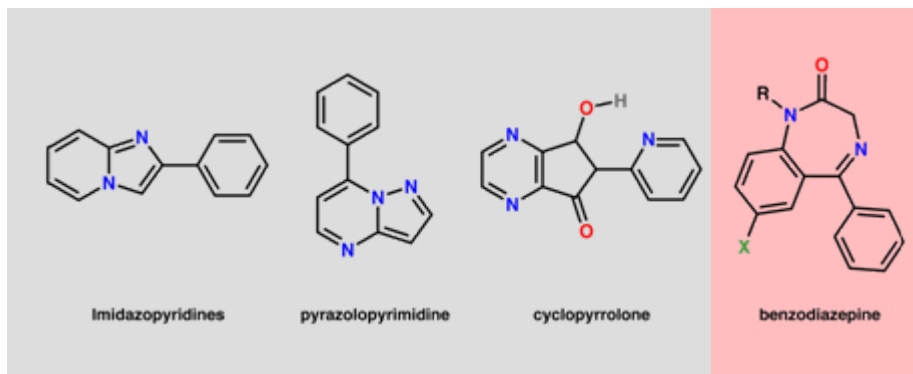
# Anxiolytiká / Hypnotiká (AH) registrované v SR

- **non-BDZ hypnotiká**

- zaleplon
- zolpidem
- zopiklón

- **benzodiazepíny**

- alprazolam
- bromazepam
- cinolazepam
- diazepam
- flunitrazepam
- chlórdiazepoxid
- klobazam
- klonazepam
- medazepam
- midazolam
- oxazepam
- tofizopam



# Najviac predpisované lieky v SR

Top 50 liekov vydaných na lekársky predpis s úhradou ZP (2. štvrt'rok 2014)

Poradové číslo	Názov lieku	Množstvo lieku v baleniach
1	NOVALGIN 500 mg tbl flm 20x500 mg	331 689,50
2	ANOPYRIN 100 mg tbl 56x100 mg (blis.PVC/Al)	248 305,72
3	CONCOR 5 tbl flm 30x5 mg	168 269,00
4	MILURIT tbl 30x300 mg	164 643,00
5	STILNOX 10 mg TBL FLM	162 052,60
6	AGEN 5 tbl 30x5 mg	160 338,86
7	TRITACE 5 tbl 30x5 mg	139 780,00
8	ENELBIN 100 RETARD (FLAS.PE) tbl flm 100x100 mg	130 166,50
9	CORONAL 5 tbl flm 30x5 mg (PVC/PE/PVDC/Alu blis.)	127 927,00
10	PAMYCON na prípravu kvapiek plv gtt 1x1 flaš.	121 755,35
11	NEBILET 5 mg tbl 28x5 mg	117 465,57
12	FURON tbl 50x40 mg	111 490,60
13	DORSIFLEX tbl 30x200 mg	110 847,00
14	TABULETTAE MAGNESII LACTICI 500 mg GALVEX, Magnesiové tablety 500 mg Galvex tbl 50x500 mg	109 677,00
15	INDIVIDUÁLNY PRÍPRAVOK OD 1 DO 1,7 €	108 723,06
16	LEXAURIN tbl 30x3 mg	101 726,00
17	ACIDUM FOLICUM LÉCIVA tbl flm 30x10 mg	101 687,00
18	HYPNOGEN tbl flm 15x10 mg	89 384,88
19	EBRANTIL RETARD cps 50x30 mg	89 369,00
20	ALPHA D3 1 µg cps mol 30x1 µg (ffaš.)	86 183,00
27	NEUROL 0,5 mg tbl 30x0,5 mg (bli.)	81 256,00
28	LEXAURIN tbl 30x1,5 mg	80 201,00
32	NEUROL 0,25 tbl 30x0,25 mg (bli.)	76 908,50
44	OXAZEPAM LÉCIVA tbl 20x10 mg (blis.)	64 082,50

# Epidemiológia nadužívania AH

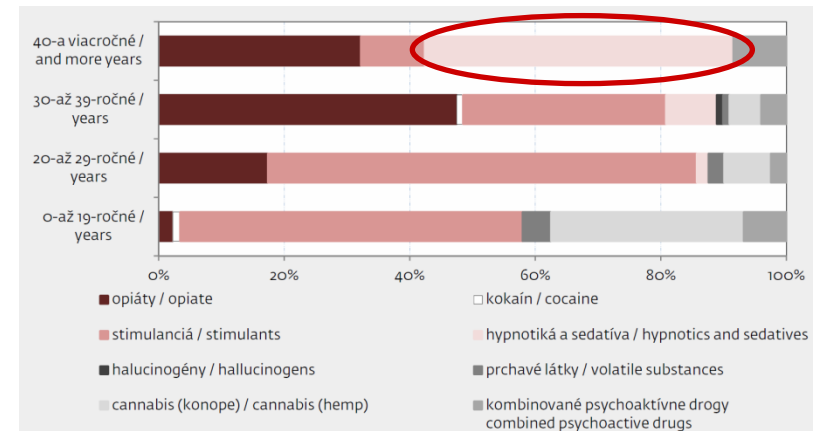
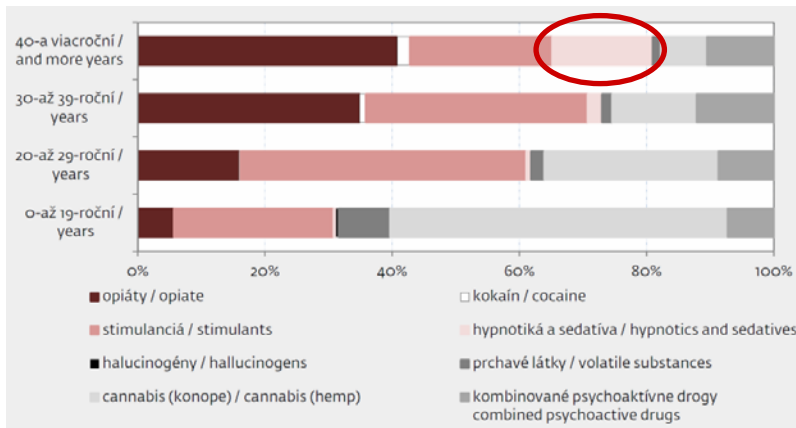
- **1 % dospeljej populácie užívalo benzodiazepíny niekedy v živote kontinuálne po dobu aspoň 1 roka, závislosť takmer u všetkých z nich**  
*(Mellinger et al., 1984; Salinsky a Dore, 1987; Huang et al., 2006; Hales et al., 2014)*
- **25 % populácie nad 65 rokov pravidelne užíva benzodiazepíny**  
*(Tu et al., 2001; Voyer et al., 2010)*
- **78 % pacientov liečených pre depresívnu poruchu (v USA) užívalo benzodiazepíny v priebehu prvého roka liečby spolu po dobu aspoň 3 mesiacov**  
*(Valenstein et al., 2004)*
- **Závislosť od AH ako primárna resp. komorbídna diagnóza u 1 % resp. 4 % z hospitalizovaných psychiatrických pacientov**  
*(Schmidt et al., 1989)*

# Epidemiológia nadužívania AH – SR

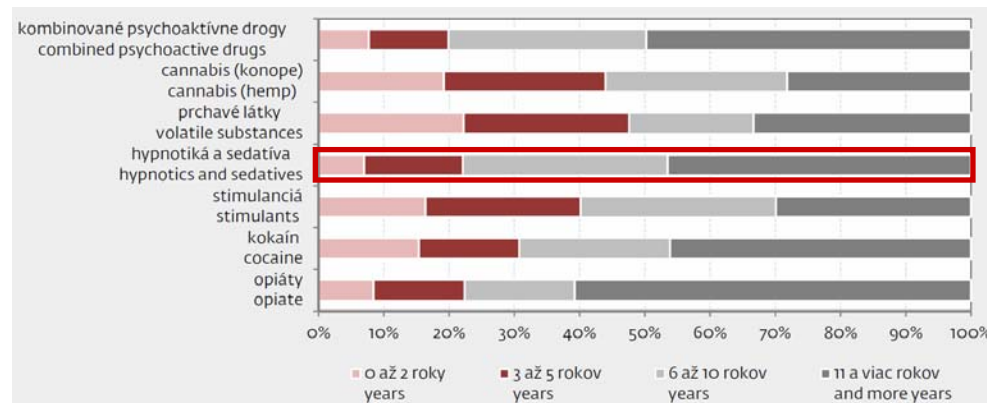
Muži

Veková štruktúra podľa primárnej drogy u liečených závislých

Ženy



Štruktúra liečených užívateľov drog podľa dĺžky užívania drogy



AH – anxiolytiká / hypnotiká

NCZI, 2014

# Charakteristiky závislých od AH

- **AH s kratším biologickým polčasom sú rizikovejšie pre rozvoj závislosti**  
*(Kolibáš a Novotný, 2007; Lader, 2014)*
- **Vyššie riziko závislosti u žien a vo vyššom veku**  
*(Schmidt et al., 1989; Valenstein et al., 2004)*
- **Meneopauza ako rizikový faktor závislosti (ženské pohlavie, vyšší vek, deficit estrogénu)**  
*(Khong et al., 2004)*
- **Častá komorbidity s inými látkami (alkohol, opioidy)**  
*(Ogborne a Kapur, 1987; Ciraulo et al., 1988; Darke et al., 1995)*
- **Intravenózne užívanie AH časté u pacientov s polyzávislosťou**  
*(Lader, 1994)*
- **Častá psychiatrická komorbidity (úzkostné poruchy, afektívne poruchy, poruchy spánku)**  
*(Schmidt et al., 1989; Ross, 1993; Valenstein et al., 2004)*

AH – anxiolytiká / hypnotiká

# Problémy identifikácie závislosti od AH

- **Farmakologická dependencia vs. addikcia: pacienti dlhodobo „dependentní“ na stabilne na predpísanej dávke benzodiazepínu bez rozvoja iných príznakov „addikcie“ (fyziologická náhrada?)**  
*(O Brien, 2005)*
- **Dif.dg. abstinenčného syndrómu (odvykacieho stavu) vs. rebound fenoménu (syndrómu z vysadenia) – zhoršenie príznakov základnej poruchy po vysadení AH / AD**  
*(Kolibáš a Novotný, 2007; Nielsen et al., 2012)*
- **Prekrývanie príznakov abstinenčného syndrómu vs. úzkosti v rámci základnej poruchy, ťažko ich odlíšiť a je potrebné ich prehodnocovať po 4T od vysadenia AH**  
*(O Brien, 2005)*

AH – anxiolytiká / hypnotiká

AD – antidepresíva

# Alkohol vs. AH: abstinenčný syndróm

	<b>Alkohol</b>	<b>Anxiolytiká / Hypnotiká</b>
<b>Nástup AS</b>	náhle (hodiny)	postupne (hodiny až dni)
<b>Rozvoj AS</b>	do 4 - 24 hodín	s krátkym polčasom: do 24 hodín s dlhým polčasom: aj po 7 dňoch
<b>Odoznenie AS</b>	do 3 - 7 dní	s krátkym polčasom: do 3 - 7 dní s dlhým polčasom: niekoľko T / M
<b>Delírium tremens</b>	častejšie	zriedkavejšie
<b>Príznaky AS</b>	psychické aj telesné	psychické > telesné
<b>Spektrum príznakov</b>	podráždenosť / úzkosť  slabosť / vyčerpanosť agitovanosť hyposomnia / insomnia tremor  nauzea  tachykardia, hypertenzia potenie záchvat typu grand mal ilúzie / halucinácie	úzkosť / paniformný atak dysfória slabosť / vyčerpanosť agitovanosť hyposomnia / insomnia tremor cefalea nauzea zápcha tachykardia, kolísanie TK  záchvat typu grand mal ilúzie / halucinácie zmätenosť

AH – anxiolytiká / hypnotiká

WHO, 1992  
Khong et al., 2004  
Nielsen et al., 2012  
Hales et al., 2014



# AH – možnosti substitúcie a detoxifikácie

- **Všeobecné odporúčanie**
  - redukcia cca o 10 % pôvodnej dávky á 2-3 dni (*Ashton, 2005*)
- **Stratégie**
  - a) Znižovanie dávky pôvodného AH
  - b) Zámena AH za BDZ s dlhším biologickým polčasom a následné znižovanie dávky
  - c) Náhrada AH za iné liečivo
- **Liečivá**
  - **diazepam, klonazepam** (*Denis et al., 2005; Quaglio et al., 2012; Diaper et al., 2014*)
  - **karbamazepín** (*Kaendler et al., 1996*)
  - **pregabalín** (*Oulis a Konstantakopoulos, 2012*)
  - **tiaprid** (*štúdie ???*)
  - **flumazenil** (*Gerra et al., 1993; Quaglio et al., 2012; Hood et al., 2014*)
  - **propanolol, klonidín** (*Hallstrom et al., 1988; O Brien, 2005*)
  - **buspirón** (*Olajide a Lader, 1987*)

AH – anxiolytiká / hypnotiká

BDZ – benzodiazepíny

# **Vlastné zistenia**

# Metodika

Pacienti hospitalizovaní na Psychiatrickej klinike LFUK a UNB

- **F13.2**

## Závislosť od anxiolytík/hypnotík

- vek  $\geq$  18 rokov
- závislosť: hlavná / vedľajšia diagnóza (nie pri F10)
- prospektívne aj retrospektívne v období 2013-2015
- **N = 30**

- **F10.2**

## Závislosť od alkoholu

- vek  $\geq$  18 rokov
- závislosť / odvykací stav: hlavná diagnóza
- prospektívne v období 2014-2015
- **N = 30**

# Pomocné prepočty dávok

## Diazepamový ekvivalent

Anxiolytikum-Hypnotikum	Ekvivalentná dávka (mg)
Alprazolam	0,5
Bromazepam	5
Cinolazepam	40
<b>Diazepam</b>	<b>10</b>
Flunitrazepam	1
Chlórdiazepoxid	25
Klobazam	20
Klonazepam	0,5
Medazepam	10
Midazolam	7,5
Oxazepam	20
Tofizopam	50
Zaleplon	20
Zolpidem	20
Zopiklón	15

## Absolútne množstvo alkoholu

$$m = V \cdot V_{\%} \cdot \rho$$



# Výsledky – porovnanie súborov 1/2

Parameter		F13 (N = 30)	F10 (N = 30)	Poznámka
Pohlavie (N)	Muži	63,3 %	80,0 %	n.s.
	Ženy	36,7 %	20,0 %	
Vek (roky)	Priemer (± SD)	50,1 (± 12,6)	45,7 (± 11,9)	n.s.
	Medián	49	46	
	Rozpätie	28 – 77	24 – 71	
Dĺžka hospitalizácie (dni)	Priemer (± SD)	13,4 (± 7,8)	13,1 (± 7,9)	n.s.
	Medián	12	11	
	Rozpätie	3 – 38	5 – 41	
Konzum AH (mg diazepamu)	Priemer (± SD)	76,5 (± 55,9)		priemerné údaje za 7 dní pred prijatím
	Medián	65		
	Rozpätie	10 – 220		
Konzum alkoholu (g etanolu)	Priemer (± SD)		210,4 (± 111,9)	priemerné údaje za 7 dní pred prijatím
	Medián		175	
	Rozpätie		50 – 470	

# Výsledky – porovnanie súborov 2/2

Parameter	F13 (N = 30)	F10 (N = 30)	Poznámka
<b>Abstinenčný syndróm (N)</b>			do 48 hodín od prijatia
nepřitomný	26,7 %	0,0 %	<b>P &lt; 0,001</b> ( $\chi^2 = 21,18$ ; df = 2)
ľahký	50,0 %	20,0 %	
stredne ťažký / ťažký	23,3 %	80,0 %	
<b>Laboratórne nálezy</b>			do 24 hodín od prijatia
<b>ALT (μkat/L)</b> (ref.: 0,20 – 0,60)	<b>0,60 (± 0,61)</b>	<b>1,20 (± 0,73)</b>	<b>P &lt; 0,001</b> (Z = -3,73)
<b>AST (μkat/L)</b> (ref.: 0,17 – 0,60)	<b>0,61 (± 0,57)</b>	<b>2,02 (± 1,48)</b>	<b>P &lt; 0,001</b> (Z = -4,76)
<b>GMT (μkat/L)</b> (ref.: 0,15 – 0,65)	<b>1,18 (± 1,59)</b>	<b>7,41 (± 7,30)</b>	<b>P &lt; 0,001</b> (Z = -4,73)
<b>PLT (x10<sup>9</sup>/L)</b> (ref.: 150 – 400)	<b>273 (± 67)</b>	<b>158 (± 78)</b>	<b>P &lt; 0,001</b> (Z = -2,80)
<b>MCV (fL)</b> (ref.: 82 – 98)	<b>94,8 (± 7,8)</b>	<b>100,3 (± 5,8)</b>	<b>P &lt; 0,01</b> (Z = -4,98)
<b>ATB liečba (N) v priebehu hospitalizácie</b>	<b>0,0 %</b>	<b>16,7 %</b>	<b>P &lt; 0,05</b> ( $\chi^2 = 5,46$ ; df = 1)

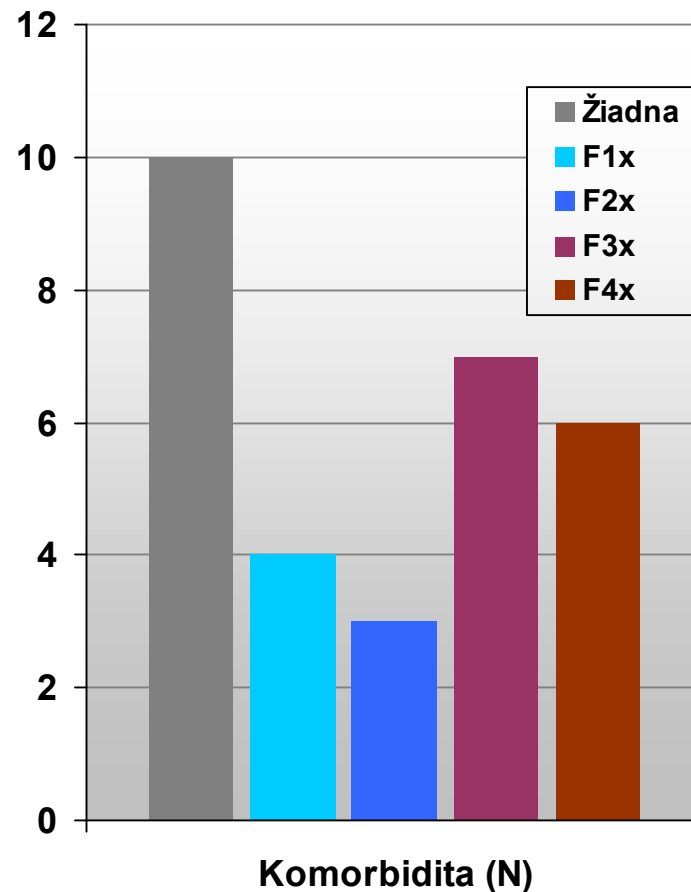
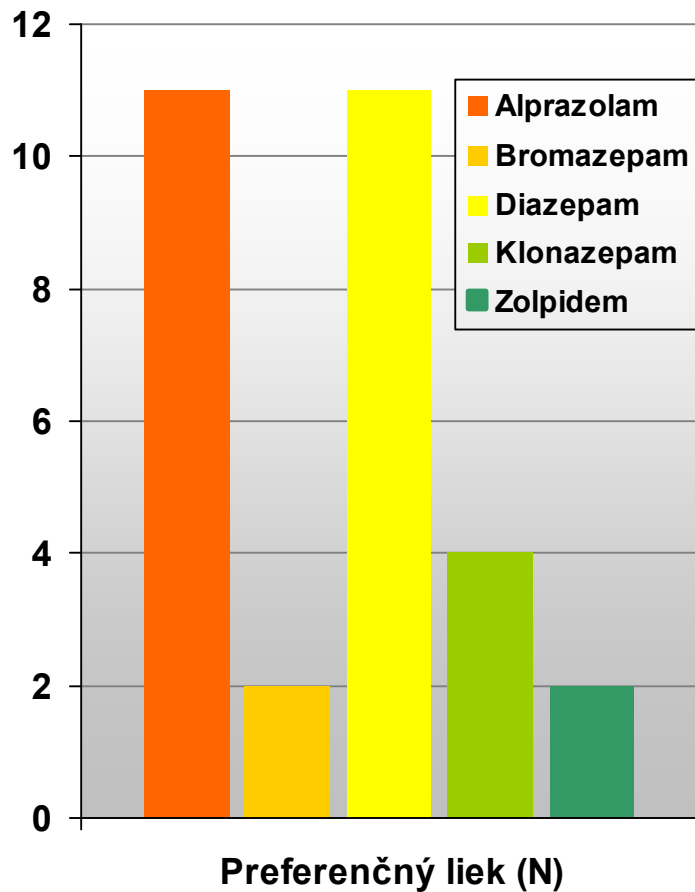
# Výsledky – vybrané charakteristiky F13

## Dĺžka nadužívania (mesiace)

Priemer ( $\pm$  SD) 25,6 ( $\pm$  24,2)

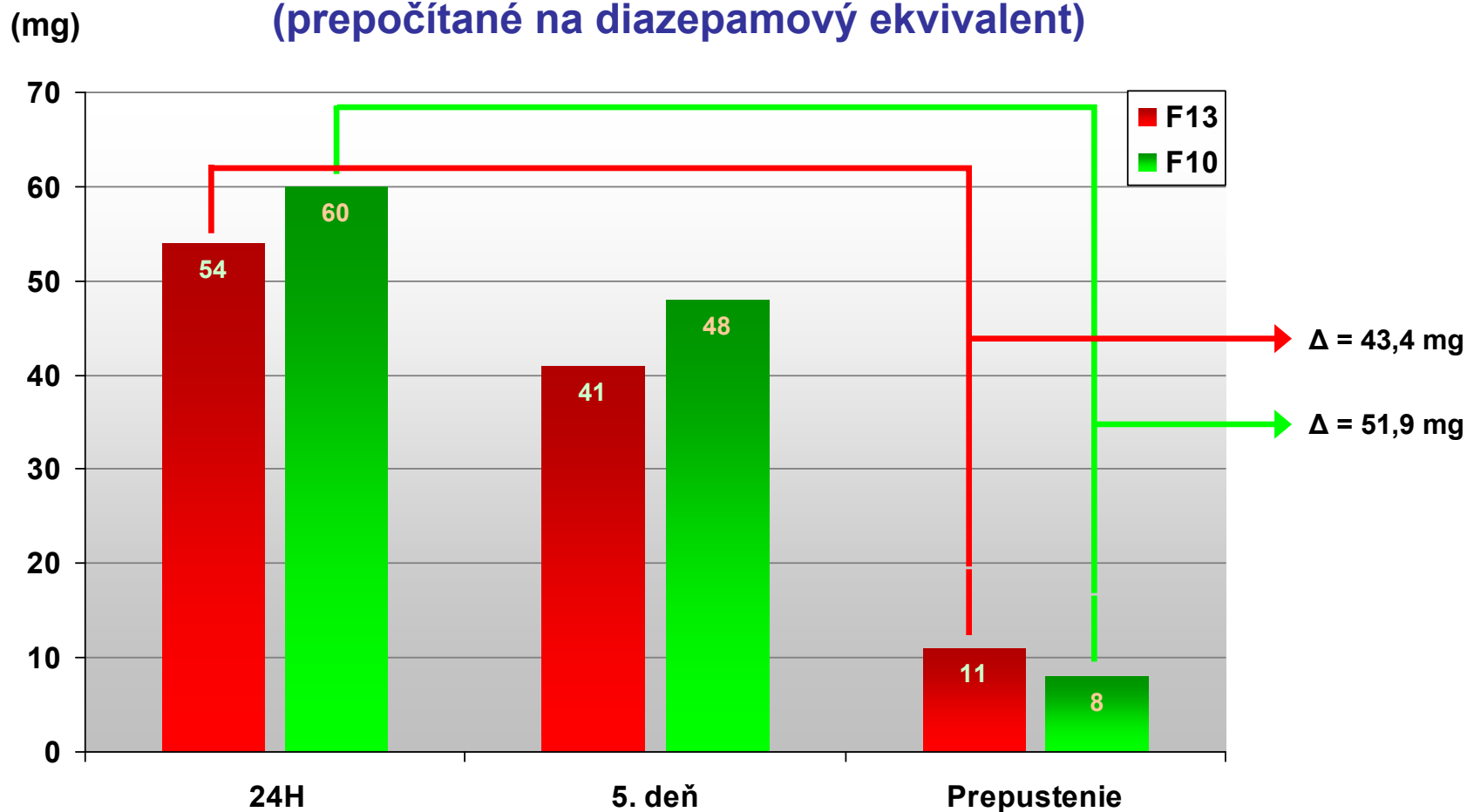
Medián 18

Rozpätie 1 – 84



# Výsledky – priebeh detoxifikácie

Priemerné dávky benzodiazepínov  
(prepočítané na diazepamový ekvivalent)



Komedikácia: Antipsychotiká, Tymoprofylaktiká, Magnézium (nie ako systematická substitúcia)



# Výsledky – iné analýzy

- **Súhrnná denná dávka anxiolytík/hypnotík resp. alkoholu pred prijatím na hospitalizáciu vs.:**
  - dĺžka hospitalizácie
  - dávky benzodiazepínov pri detoxifikácii
  - laboratórne parametre
- **žiadne zistené signifikantné asociácie**
- **možné interpretácie:**
  - vzťahy neexistujú
  - na posúdenie vzťahov je časový rámec 7 dní užívania nedostatočný
  - subjektívne udávané dávky nie sú dostatočne validne

# Záver

- **Rôzne možnosti detoxifikácie pri závislosti od anxiolytík / hypnotík**
  - Na našom pracovisku osvedčené benzodiazepíny (diazepam) ako monoterapia resp. v kombinácii (antipsychotiká, tymostabilizátory, magnézium)
- **Súbory pacientov so závislosťou od alkoholu resp. anxiolytík / hypnotík prijatých na detoxifikáciu**
  - porovnateľné vo viacerých charakteristikách
  - **F13** – menší somatický „dopad“ závislosti, miernejší (vegetatívny) odvykací stav, „pomalšia“ detoxifikácia
  - **F10** – väčší somatický „dopad“ závislosti, výraznejší (vegetatívny) odvykací stav, „rýchlejšia“ detoxifikácia

**Ďakujeme za pozornosť**

MUDr. Michal Turček, PhD.  
Psychiatrická klinika LFUK a UNB  
Mickiewiczova 13, Bratislava  
[michal.turcek@gmail.com](mailto:michal.turcek@gmail.com)